



Centre
Jean PERRIN

unicancer Clermont Auvergne Métropole

Cancers du sein hormono-dépendant

Approche clinique et thérapeutique

Isabelle VAN PRAGH-DOREAU

Déclaration publique d'intérêt

En tant qu'intervenant lors de cet événement, je déclare sur l'honneur :

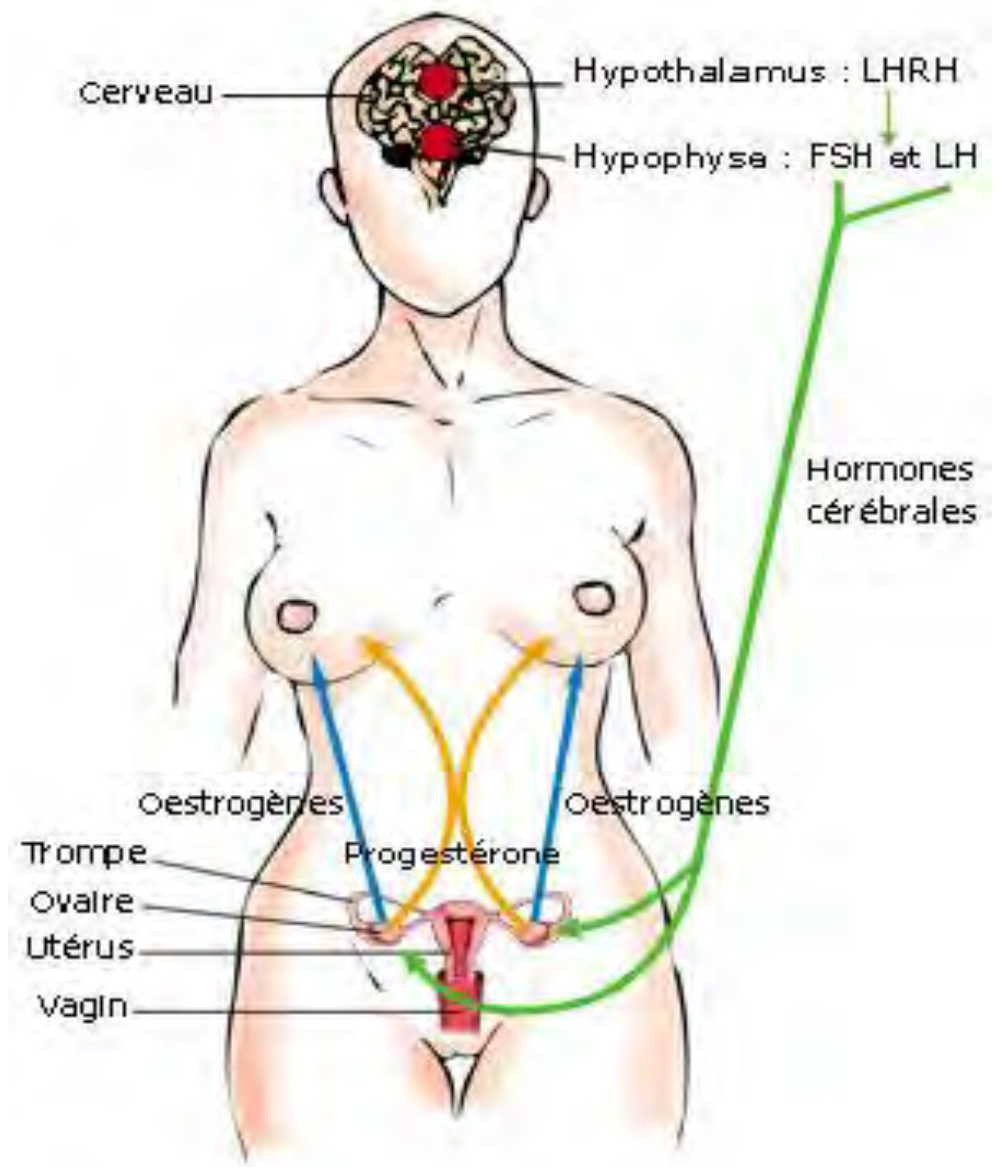
- Absence de tout conflit d'intérêt**
avec tout organisme privé, industriel ou commercial

L'hormonothérapie?

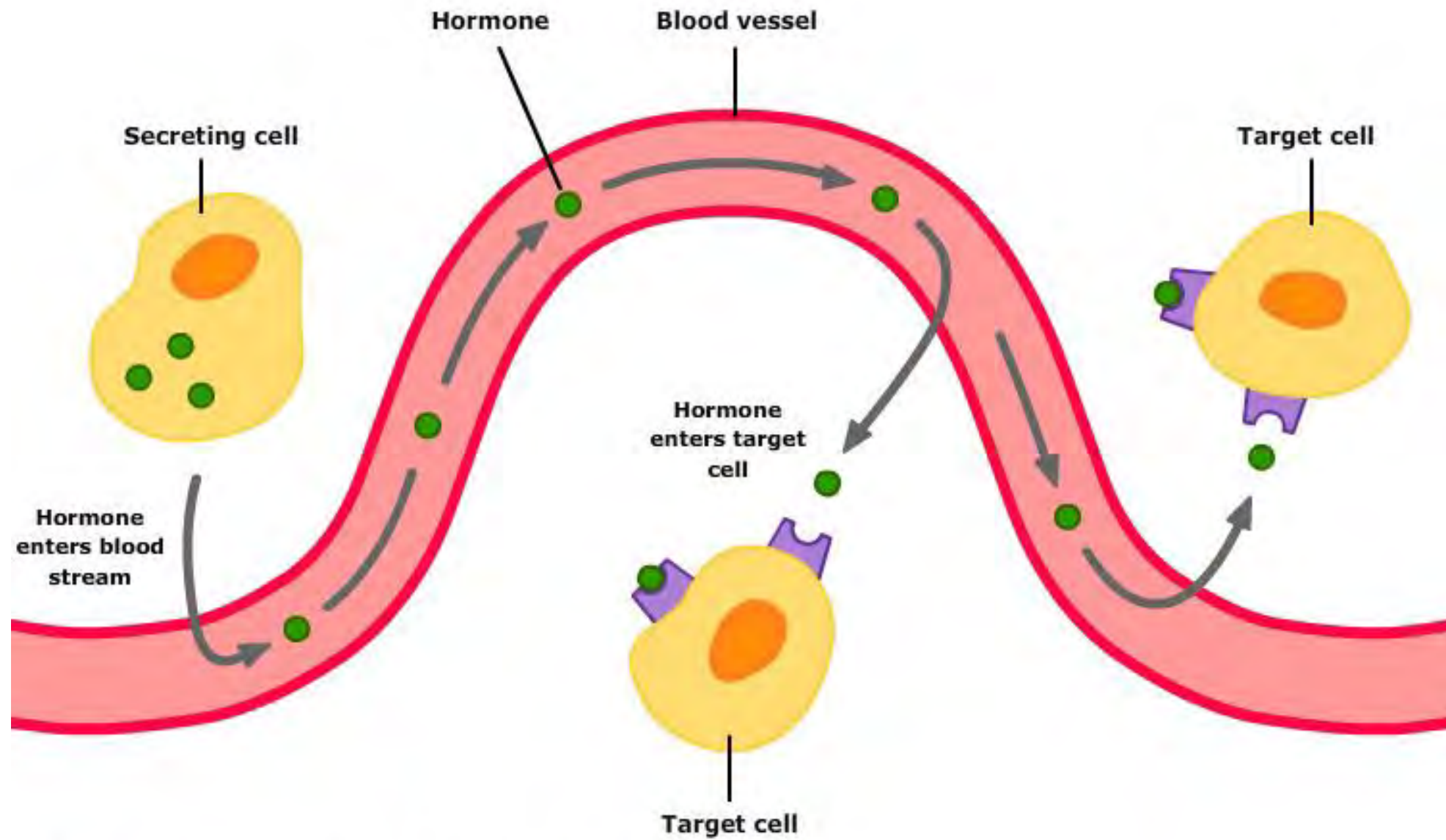
Mais je croyais que les hormones augmentaient les risque de cancer du sein, on m'a même fait enlever mon stérilet à la progestérone, ou on m'a fait arrêter mon traitement hormonal substitutif !

Comment ça marche ?





Physiologie du sein



INFLUENCE DES ŒSTROGÈNES

CERVEAU Réglage de la température corporelle
Fonction de mémoire
Ajustement de la libido



FOIE Régulation de la production
de cholestérol



OS Solidité des os
Augmentation de la densité



PEAU Effet anti-âge



CŒUR Protège contre
le cholestérol



POITRINE Croissance des seins
Fonction d'alimentation



OVAIRES Inducteur
d'ovulation



UTERUS Préparation mensuelle
pour grossesse ou
cycle menstruel



ESTROGEN HORMONE LEVEL

Estrogen Level  Estrogen Deficiency 

Age 20 Age 30 Age 35 Age 40 Age 50 Age 60 Age 70 Age 80



Menopause

La Progestérone

- La progestérone agit en lien avec les œstrogènes dans l'établissement du cycle menstruel.
- Elle est indispensable au maintien et à la transformation de la muqueuse utérine au cours du cycle menstruel. La chute de sa concentration lors de la régression du corps jaune (le corps jaune résulte de la transformation du follicule lorsque l'ovule est fécondé) induit l'apparition des règles.
- La progestérone exerce ses effets durant la grossesse : elle contribue à maintenir la grossesse et prépare les seins à la lactation.
- La progestérone est synthétisée par les ovaires à partir du cholestérol.

Ok mais quel est le lien avec le cancer du sein?



1^{er} cancer avec classification biologique

-1878 SIR GEORGE THOMAS BEATSON :

les lapines castrées ont moins de tumeurs mammaires.



Lien entre l'estrogène et le cancer du sein avant même la découverte de l'hormone

Cancers RE+ et ou RP + hormonodépendants

expression des RH (IHC)
et traitement anti-hormonal

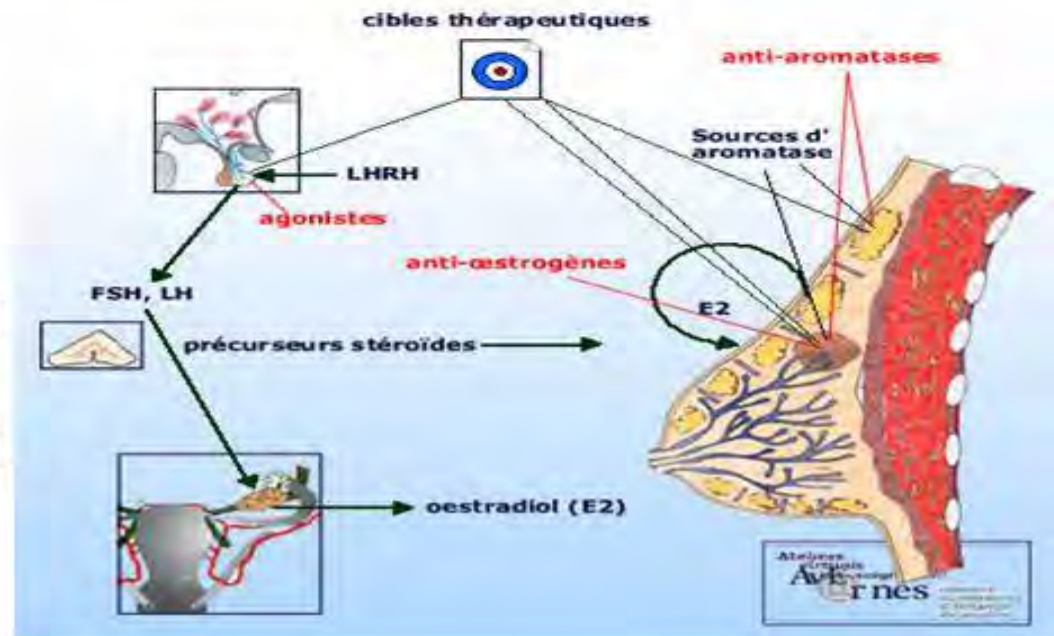
-1966 Elwood V. Jensen
découvre les RH (synthèse du
Tamoxifène même année)



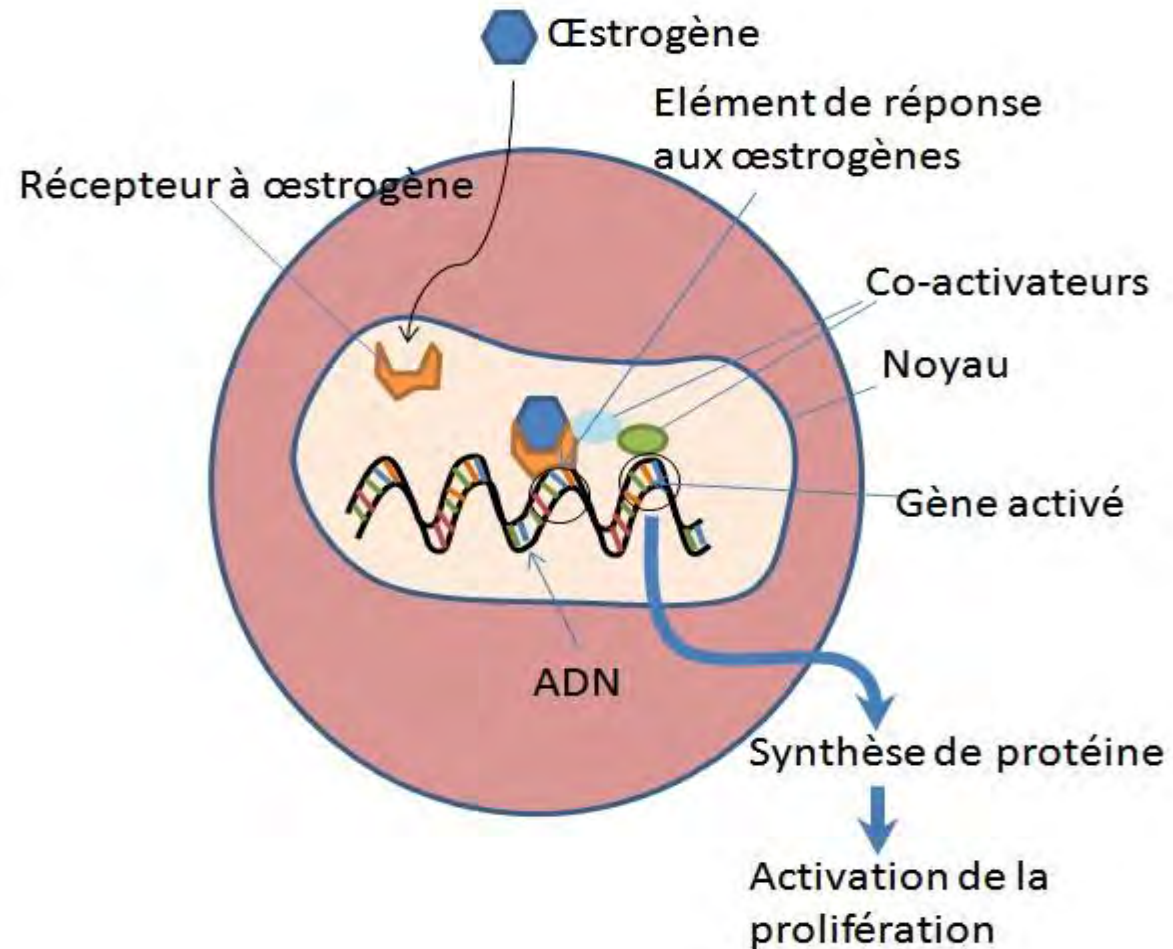
-1980 PM Martin : localisation
nucléaire



Hormonothérapie des cancers du sein



Récepteurs aux œstrogènes dans la cellule mammaire



Récepteurs hormonaux présents dans 70 à 80% des cellules tumorales d'origine mammaire

- Quand un cancer du sein se développe, les cellules du sein qui deviennent cancéreuses peuvent conserver leurs récepteurs hormonaux et être donc stimulées dans leur croissance par les hormones sexuelles féminines.
- Un cancer du sein est dit hormonodépendant lorsqu'au moins 10% des cellules de la tumeur possèdent des récepteurs hormonaux aux œstrogènes et/ou à la progestérone. C'est un examen des cellules cancéreuses au microscope ([l'examen anatomopathologique](#)) qui détermine si elles possèdent des récepteurs hormonaux.

Des récepteurs aux hormones oui, mais pourquoi des hormones comme traitement?



Premier traitement médical du cancer du sein

- **1896** : Sir G Beatson : Ovariectomie chez deux patientes d'âge < 40 ans ayant un cancer du sein métastatique → réponse tumorale (*Lancet.*, 1896)

Sir George Thomas Beatson MD (1848-1933)



- **1906** : Marshall et Jolly décrivent la fonction hormonale des ovaires
- **1930** : de Courmelles: Irradiation des ovaires → réponse tumorale



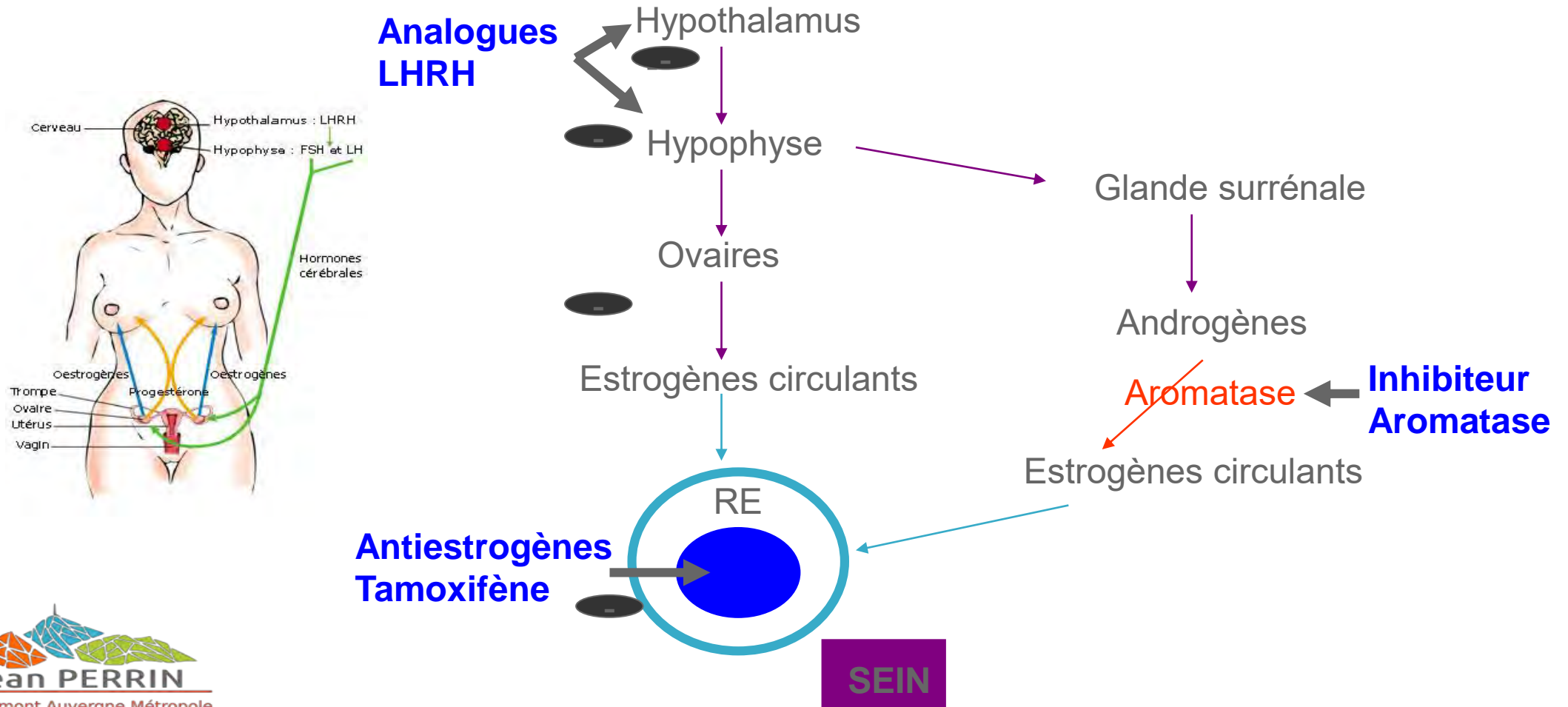
→ **En supprimant la synthèse d'estrogène, principal ligand du RE, on affecte l'évolution des cancers du sein**

Quels objectifs du « traitement antihormonal » dite hormonothérapie ?

Diminuer le risque de récurrence

- du sein traité
- du sein opposé
- à distance dans d'autres organes (métastases)

Quels traitements

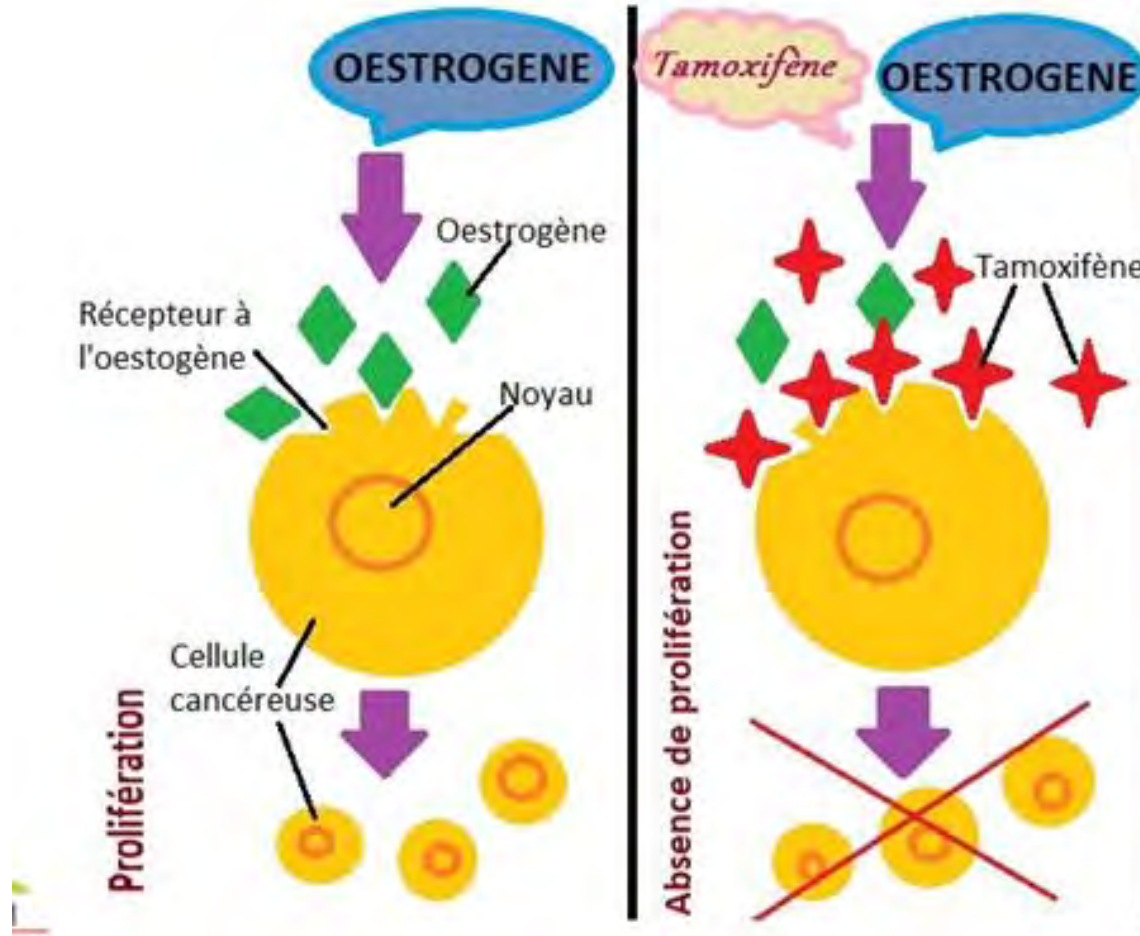


Avant la ménopause

- **Tamoxifène 20 mg** : 1 cp par jour
- Durée traitement : 5 ans à 10 ans

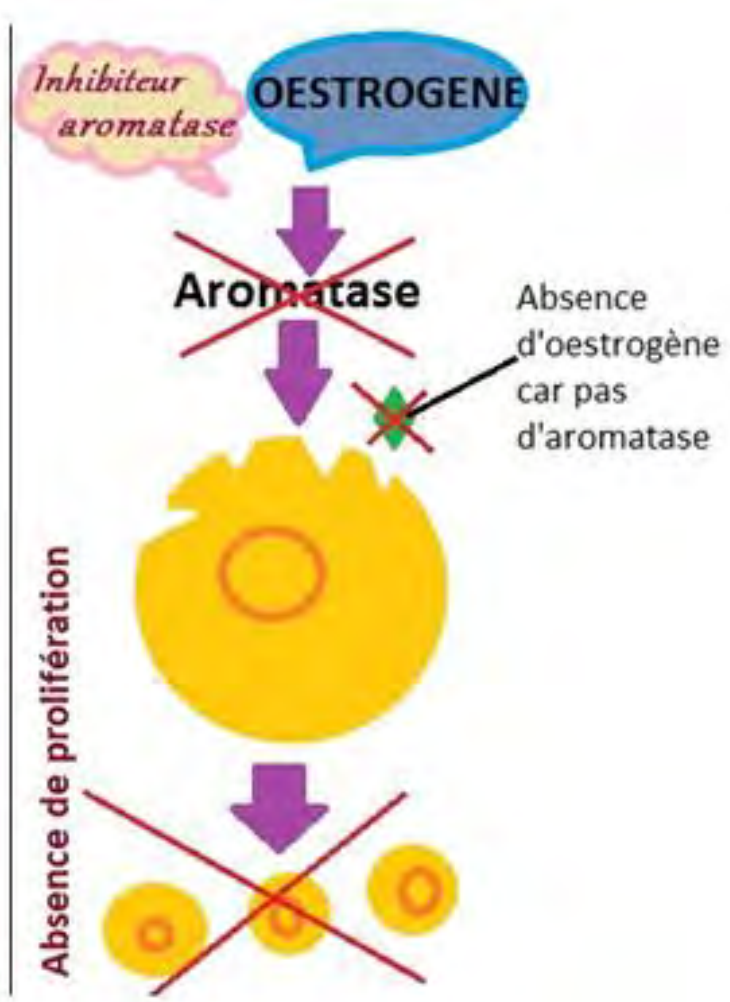
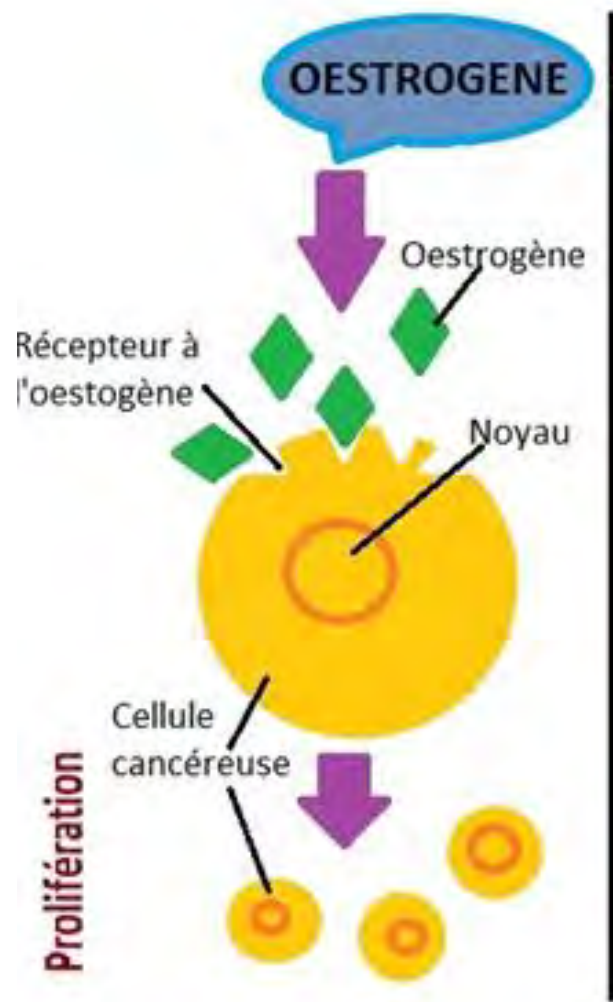
- Ovariectomie ou analogues de la LHRH +/- Tamoxifène

Comment ça marche ?

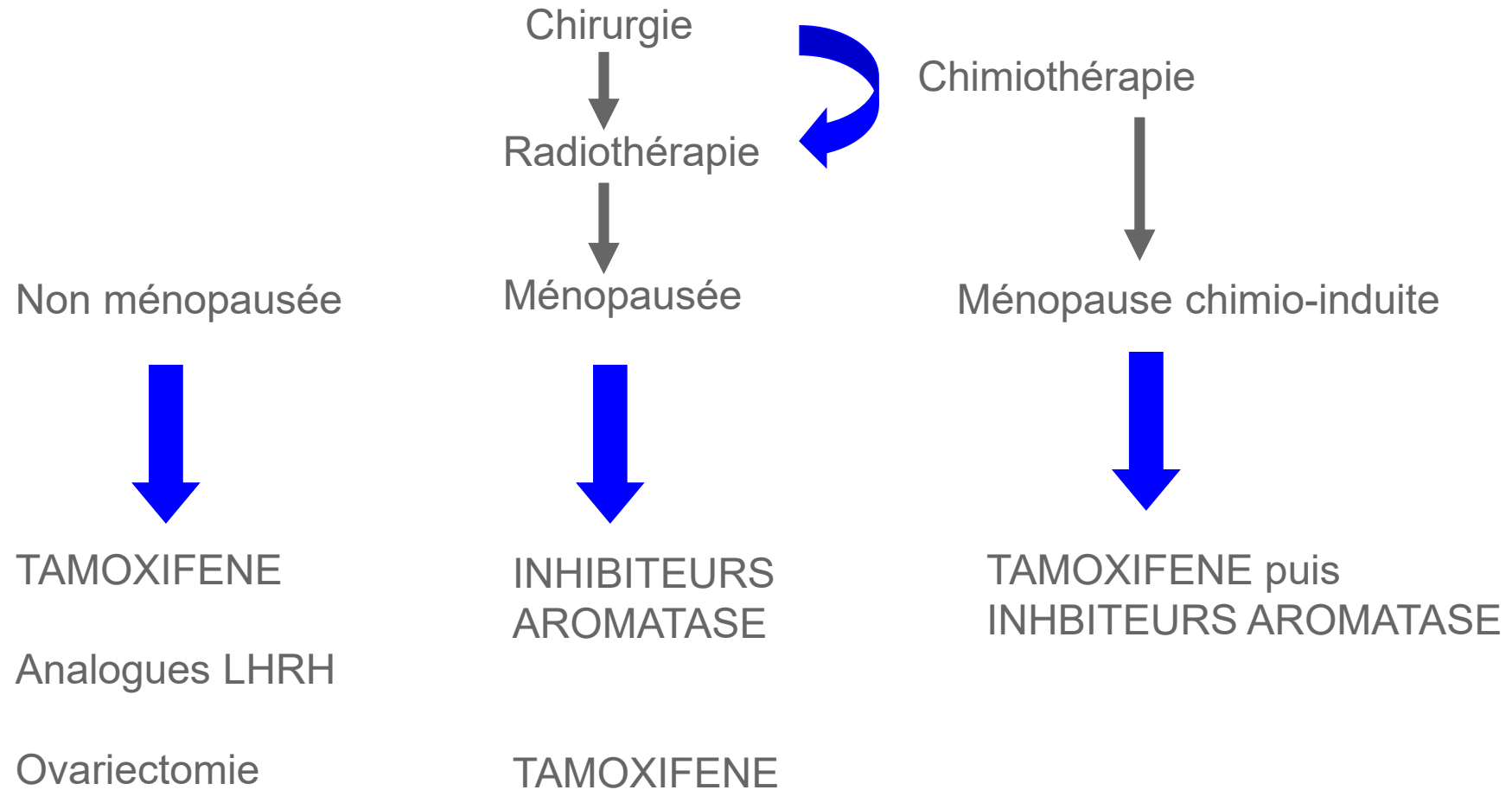


Après la ménopause

- Inhibiteurs de l'aromatase
 - Letrozole (Femara[®])
 - Anastrozole (Arimidex[®])
 - Exemestane (Aromasine[®])
- Tamoxifène
- Durée de traitement 5 à 10 ans



Stratégie de traitement



Mais moi, je veux des résultats !



Pour quel bénéfice ? Tamoxifene

(Meta-analyse PETO Lancet 1998 30 000 patientes)
essais randomisés comparant Tamoxifène versus Placebo

Durée traitement	Diminution risque récidive	Diminution mortalité relative
1 an	18 %	10 %
2 ans	25 %	15 %
3 ans et plus (médiane 5 ans)	42 %	22 %

Bénéfice uniquement quand récepteurs hormonaux positifs

Bénéfice quels que soient les autres facteurs pronostiques

- Age
- Présence ou non d'un envahissement ganglionnaire au curage axillaire
- Réalisation ou non d'une chimiothérapie

Pour quel bénéfice ? Inhibiteurs aromatase

(Meta-analyse PETO Lancet 2015 35129 patientes,
9 essais randomisés comparant IA 5 ans à Tamoxifène 5 ans)

Bras de traitement	Diminution risque récidive recul 10 ans	Diminution mortalité relative recul 10 ans
Comparaison inhibiteur aromatase versus Tamoxifène 5 ans 35 000 patientes	8%	9%
Comparaison inhibiteur aromatase versus absence de traitement calculé	37%	40%
Rappel : comparaison Tamoxifène versus placebo sur 10 500 patientes	32%	34%

Bénéfice uniquement quand récepteurs hormonaux positifs

Bénéfice quelque soient les autres facteurs pronostiques

- Age
- Présence ou non d'un envahissement ganglionnaire au curage axillaire
- Réception ou non d'une chimiothérapie

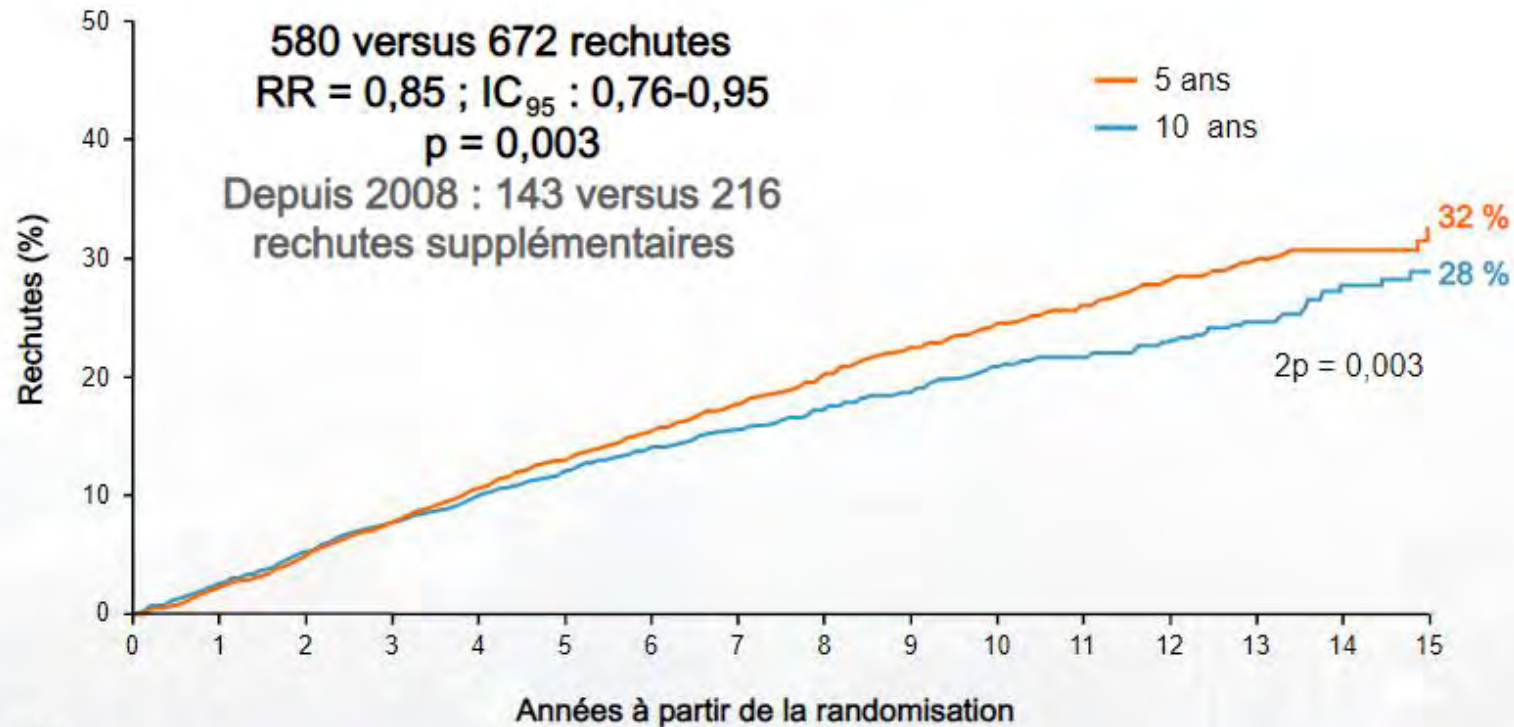
Et la durée? PLUS ou MOINS



Hormonothérapie adjuvante

Étude aTTom : tamoxifène 10 versus 5 ans (1)

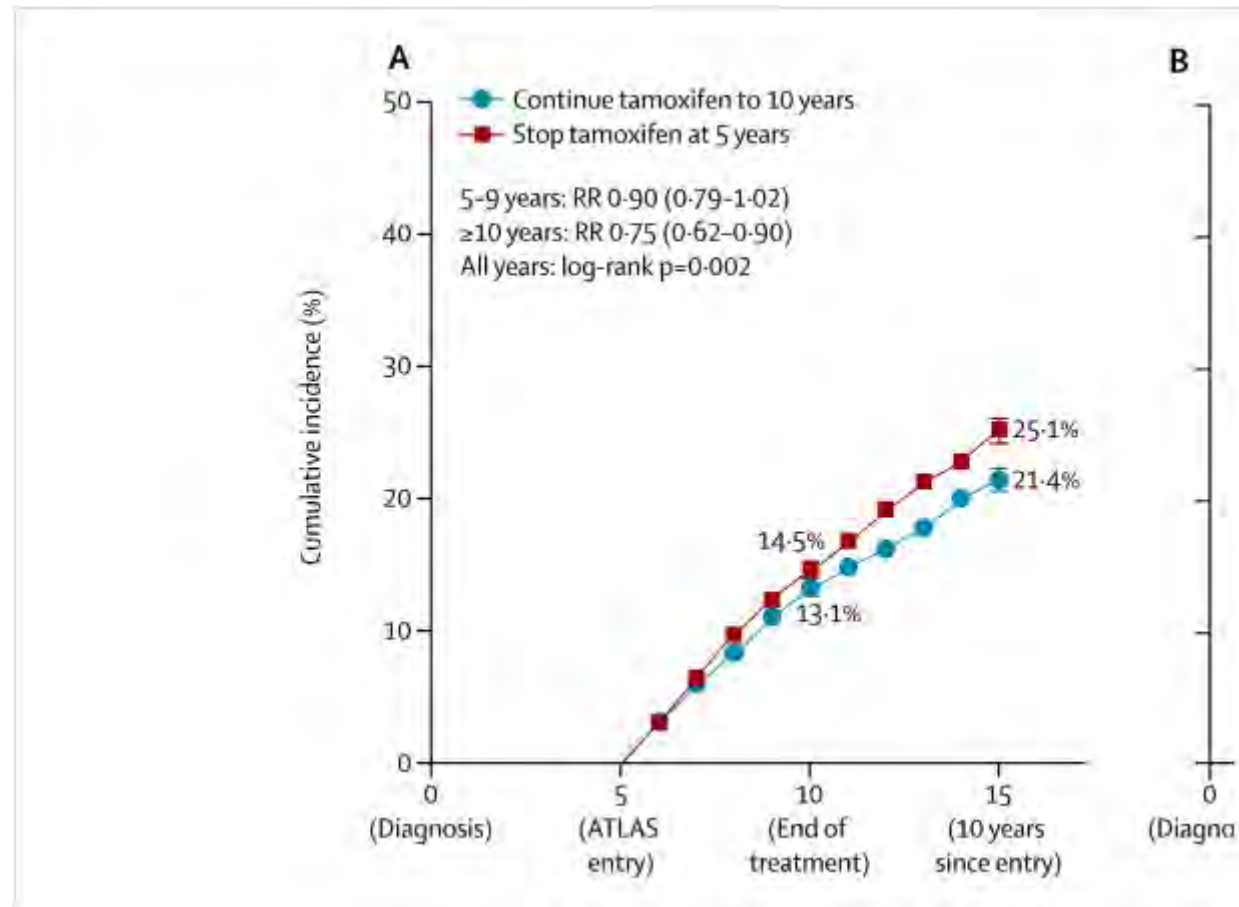
Rechutes en fonction du groupe de traitement



Patientes (n)

10 ans	3 468	3 283	3 113	2 933	2 754	2 515	2 210	1 959	1 576	1 239	924	682	463	314	190	101
5 ans	3 485	3 305	3 139	2 928	2 714	2 453	2 180	1 908	1 527	1 143	843	618	429	275	164	87

Essai ATLAS : (TAM 5 ans versus 10 ans chez 6846 patientes)



Bénéfice sur la survie sans récidence

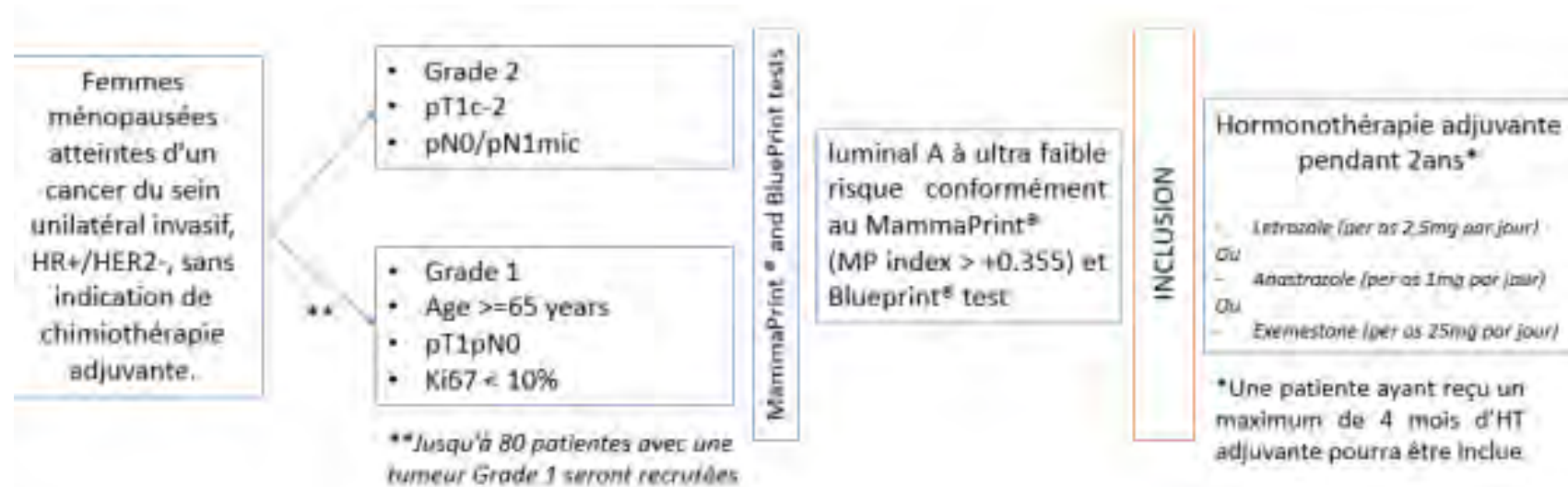
Mais pas de bénéfice prouvé sur la survie globale

Recommandation ASCO :
Adaptation individuelle en fonction
Du risque et du bénéfice

Trial	Treatments											De Facto Comparisons (years)	HR for DFS	Exposed to AI Years 0-5, %	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	15				
Studies of tamoxifen after 5 years of tamoxifen															
ATLAS					*								5 v 10	0.75-0.99†	0
ATTOM					*								5 v 10	0.75-0.99†	0
Studies of AI after 5 years of tamoxifen															
MA.17					*								5 v 10	0.57	0
NSAPB B-33					*								5 v 10	0.68	0
ABCSG 6a‡					*								5 v 8	0.62	0
Studies of extended AI after 5 years therapy that included AI															
DATA			*										6 v 9	0.79	100
NSABP B-42					*								5 v 10	0.85	100
MA.17R										§			10 v 15	0.66	100
Studies of optimal duration or dosing in years 5 to 10															
BOOG 2006-05 IDEAL					*								7.5 v 10	0.92	88
ABCSG 16					*								7 v 10	1.007	49
SOLE					*								Continuous v intermittent	1.08	81

Diminution de 5 à 2 ans

- ◆ Envisagé pour les tumeurs très précoces et très peu prolifératives
- ◆ Essai en cours : LESS



Et la Tolérance...



Tout d'abord les contre-indications

- Contre-indications

- Tamoxifène : antécédents embolie pulmonaire, phlébite récente, discussion si facteurs de risque.
- Inhibiteurs aromatase : discuter bénéfice-risque en cas d'ostéoporose majeure

Et si on écoutait / et si on mesurait

- ◆ Résultat suivi étude CANTO à 2 ans sur 4262 patientes
- ◆ HT a un impact significatif sur la qualité de vie (à contrario de la CT) essentiellement sur les patiente après la ménopause.
- ◆ Effets secondaires attendus : bouffées de chaleur arthralgies, sécheresse cutanée et vaginale
- ◆ Mais aussi impact négatif: insertion sociale, sommeil, état émotionnel et confiance dans le futur

Effets secondaires

Organe	Symptômes	Tamoxifene	Inhibiteurs aromatase
Sphère gynécologique	Bouffées de chaleur	++	+
	Pertes vaginales/prurit	++ 1 ^{er} mois	0
	Saignements vaginaux	+	0
	Cancer de l'endomètre	+(2 ‰)	0
Sexualité	Sécheresse vaginale	0	+
	Diminution de la libido	+	++
Ostéo-articulaire	Douleurs articulaires/musculaires	+/-	++
	Ostéoporose	0	+
Phanères	Chute capillaire	+	+/-
Métabolisme	Prise de poids	+	+
	Hypercholestérolémie	0	+
Vasculaire	Thrombose veineuse	+	0

Observance du traitement

- Définie par
 - Application du schéma thérapeutique : 1 cp par jour
 - Persistance du traitement : 5 ans voire plus
- Défaut d'observance lié à
 - Effets secondaires
 - Lassitude liée à la durée du traitement
- **50 % des patientes sous TAMOXIFENE ne finissent pas leur traitement de 5 ans (% supérieur femmes < 40 ans), 40 % des patientes sous IA (% supérieur femmes < 70 ans)**

Conseils pratiques

- Pour les patientes jeunes non ménopausées, maintenir une contraception (contraception orale contre-indiquée)
- Pas de contre-indication aux traitements hormonaux locaux pour combattre la sécheresse vaginale (contre-indication THS, se méfier des phyto-oestrogènes par voie buccale)
- Première prescription hospitalière, renouvellement par médecin traitant possible
- Le meilleur traitement de la fatigue et des douleurs articulaires est l'activité physique ½ h à 1h de marche par j, 6 j/7

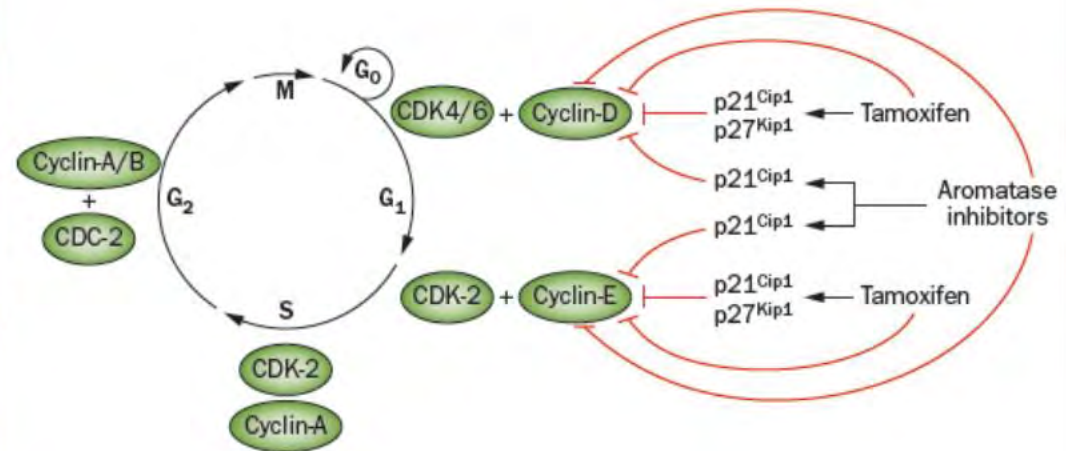
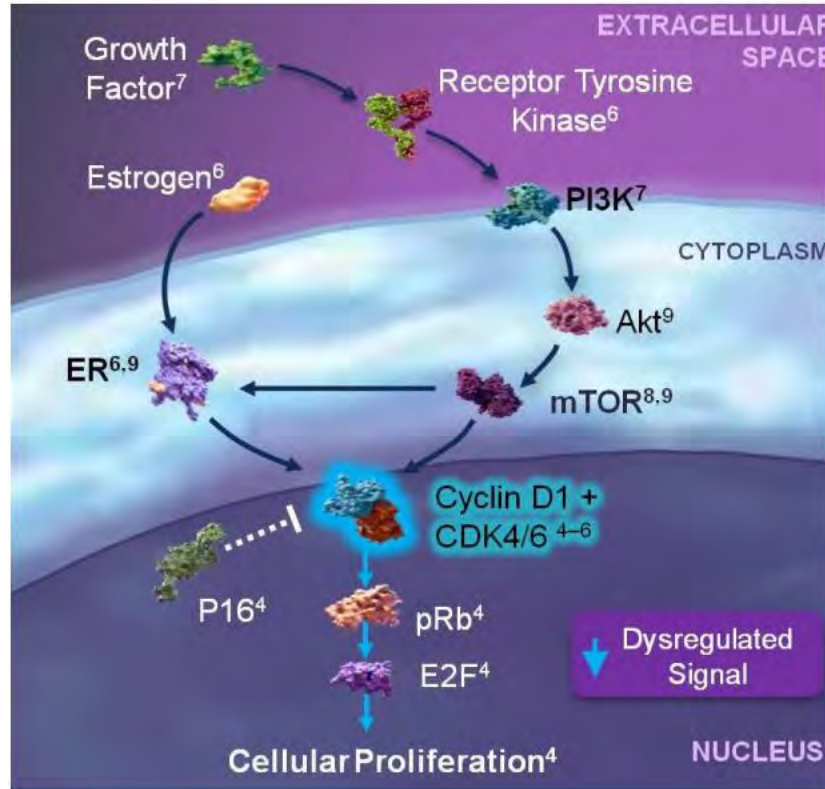
Et les nouveaux traitements



Pour quelle raison ?

Pour agir sur les mécanismes de résistance aux hormonothérapies

Interactions entre Hormonothérapie et cyclines/CDK

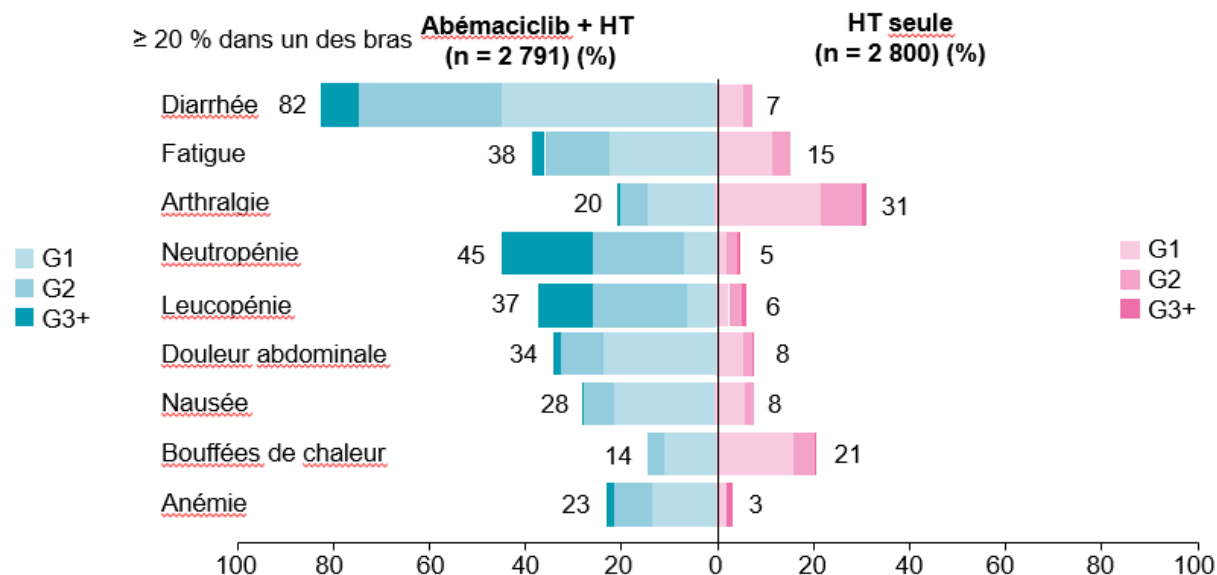


Amplification/surexpression de Cycline-D1 facteur de résistance à l'hormonothérapie

Essai MonarchE

- ◆ 5600 patientes
- ◆ Facteurs de risque
- ◆ Schéma inhibiteur aromatase 5 ans (voire plus) +/- ABEMACICLIB 150 mg 1cp matin et soirs pendant 2 ans
- ◆ Résultats : diminution risque récidence 28%
- ◆ Toxicité

Autorisé depuis 2 semaines



Essai Natalee

Présentation ASCO juin 2023

- ◆ 5100 patients ménopausées ou non
- ◆ Facteurs de risque
- ◆ Schéma inhibiteur aromatase 5 ans (voire plus) +/- RIBOCICLIB 400 mg/j 3 semaines /4 pendant 3 ans
- ◆ Résultats : diminution risque récurrence invasive 25%
- ◆ Toxicité

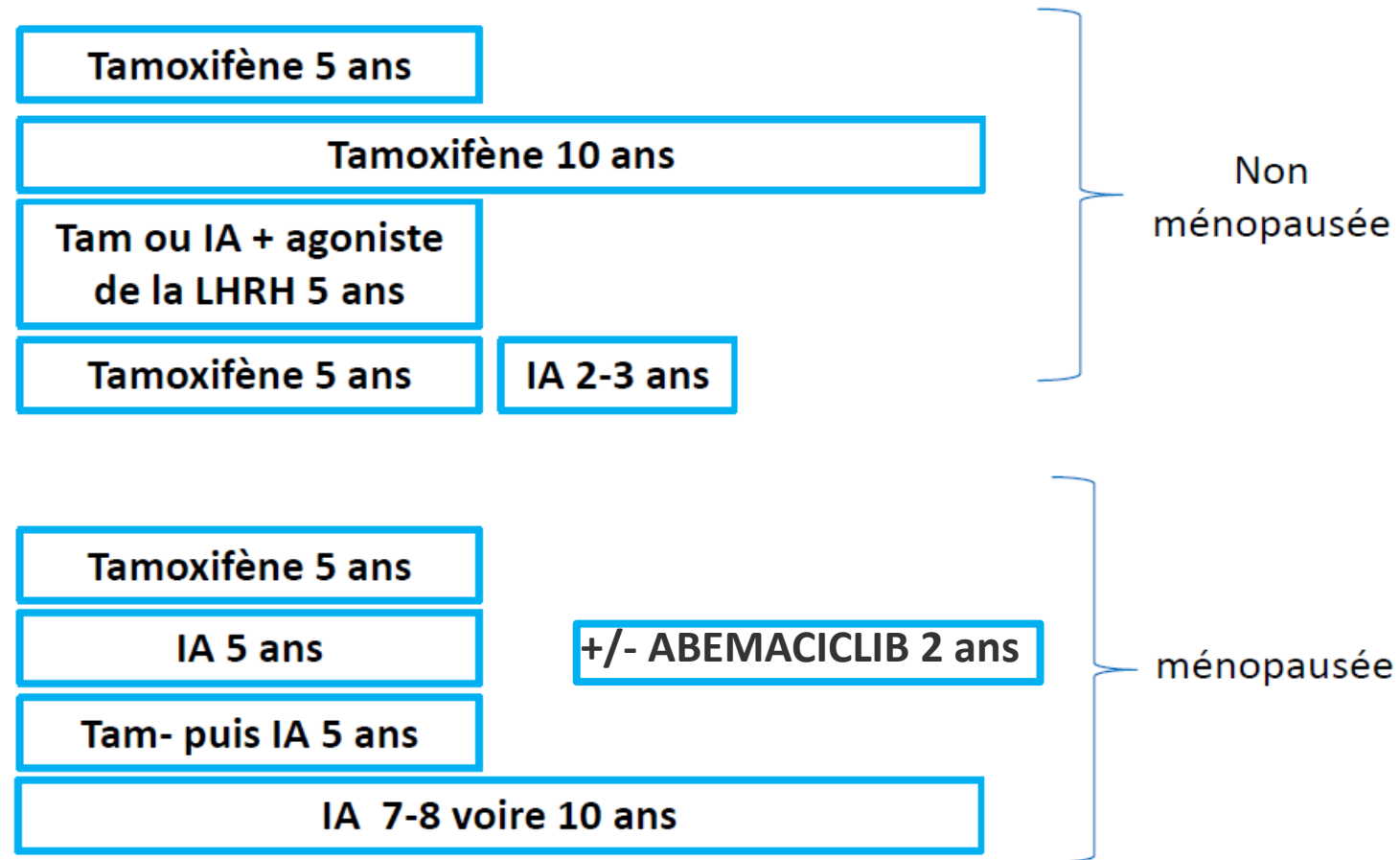
EI d'intérêt spécifique, %	RIB + IANS n = 2 524		IANS n = 2 444	
	Tout grade	Grade ≥ 3	Tout grade	Grade ≥ 3
Neutropénie	62,1	43,8	4,5	0,8
Neutropénie fébrile	0,3	0,3	0	0
EI hépatiques	25,4	8,3	10,6	1,5
Prolongation de l'intervalle QT	5,2	1,0	1,2	0,5
ECG QT prolongé	4,2	0,2	0,7	0
Pneumopathies interstitielles diffuses idiopathiques	1,5	0	0,8	0,1
Autres EI, %				
Arthralgie	36,5	1,0	42,5	1,3
Nausées	23,0	0,2	7,5	0,04
Céphalées	22,0	0,4	16,5	0,2
Fatigue	21,9	0,7	12,7	0,2
Diarrhée	14,2	0,6	5,4	0,1
Thromboembolie veineuse	1,4	0,6	0,6	0,2

Études NATALEE et MonarchE : population de patients maintenant éligible aux inhibiteurs de CDK4/6 en adjuvant



Stade AJCC	TN (M0)	NATALEE	MonarchE
Stade IA	T1N0		
Stade IB	T0N1mi		Si G3 ou Ki67 \geq 20 %
	T1N1mi		Si G3 ou Ki67 \geq 20 %
Stade IIA	T0N1		Si G3 ou Ki67 \geq 20 %
	T1N1		Si G3 ou Ki67 \geq 20 %
	T2N0	G3, ou G2 avec Ki67 \geq 20% ou risque génomique élevé	
Stade IIB	T2N1		Si G3 ou Ki67 \geq 20 %
	T3N0		
Stade IIIA	T0N2		
	T1N2		
	T2N2		
	T3N1		
	T3N2		
Stade IIIB	T4N0		
	T4N1		
	T4N2		
Stade IIIC	Tous les TN3		

Schémas d'hormonothérapie adjuvante actuels



**Toujours plus et pourquoi pas moins !
Étude en cours de réflexion pour les « moins graves »**

Ce qu'il faut retenir...

- ◆ C'est un traitement **majeur** des cancers du sein hormono-dépendants
- ◆ Le bénéfice augmente avec la durée de traitement
- ◆ Les effets secondaires sont plus marqués en cas de carence hormonale brutale (avant la ménopause et dans les années suivant la ménopause)
- ◆ L'activité physique régulière est un moyen efficace pour lutter contre certains effets secondaires notamment les douleurs articulaires
- ◆ Le traitement est de plus en plus personnalisé en fonction des caractéristiques la tumeur en termes de choix de molécule, de durée et d'adjonction de nouvelles thérapies dites « ciblées »



Place à la discussion